Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого»

Министерства здравоохранения Российской Федерации

ФГБОУ ВО КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России

Кафедра фармации с курсом ПО

Реферат

на тему

Титриметрические методы в анализе лекарственного растительного сырья.

Выполнил:

ординатор кафедры фармации с курсом ПО

специальности 33.08.03 Фармацевтическая химия и фармакогнозия

Кунц Роман Константинович

Красноярск

2021

Оглавление

[**1.** **Введение** 3](#_Toc92704623)

[**1.1** **Кислотно - основное титрование** 4](#_Toc92704624)

[**1.2** **Окислительно - восстановительное титрование** 7](#_Toc92704625)

[**1.3** **Осадительное титрование** 8](#_Toc92704626)

[**1.4** **Комплексонометрическое титрование** 12](#_Toc92704627)

[**2.** **Практическое применение титриметрических методов анализа** 14](#_Toc92704628)

[**3.** **Заключение** 28](#_Toc92704629)

[**4.** **Список литературы** 30](#_Toc92704630)

# **Введение**

Титриметрический анализ (титрование) — метод количественного/массового анализа, который часто используется в аналитической химии, основанный на измерении объёма раствора реактива точно известной концентрации, расходуемого для реакции с определяемым веществом. Титрование — процесс определения титра исследуемого вещества. Титрование производят с помощью бюретки, заполненной титрантом до нулевой отметки.

Заполнение бюреток рабочим раствором производят через воронку или с помощью специальных приспособлений, если бюретка полуавтоматическая. Конечную точку титрования определяют с помощью индикаторов или физико-химическими методами (по электропроводности, светопропусканию, потенциалу индикаторного электрода и т. д.). По количеству затраченного на титрование рабочего раствора рассчитывают результаты анализа.

Основные виды титриметрического метода анализа:

* **кислотно-основное титрование** — реакции нейтрализации (ацидиметрия (H3O+), алкалиметрия (OH-));
* **окислительно-восстановительное титрование** — окислительно-восстановительные реакции (перманганатометрия (KMnO4), иодометрия (I2), хроматометрия (K2Cr2O7), броматометрия (KBrO3), иодатометрия (KIO3), цериметрия (Ce(SO4)3);
* **осадительное титрование** — реакции, протекающие с образованием малорастворимого соединения, при этом изменяются концентрации осаждаемых ионов в растворе (аргентометрия (AgNO3), гексоцианоферратометрия, меркурометрия (Hg2(NO3)2));
* **комплексонометрическое титрование** — реакции, основанные на образовании прочных комплексных соединений, например, с комплексоном (обычно ЭДТА), при этом изменяются концентрации ионов металлов в титруемом растворе.

Поговорим про каждый вид титрования отдельно.

# **Кислотно - основное титрование**

Кислотно-основное титрование — титриметрические методы определения концентрации кислот или оснований, основанные на реакции нейтрализации:

$$ H^{+}+OH^{-}=H^{2}O$$

Титрование раствором щелочи называется **алкалиметрией**, а титрование раствором кислоты — **ацидиметрией**. При количественном определении кислот (алкалиметрия) — рабочим раствором является раствор щелочи NaOH или КОН, при количественном определении щелочи (ацидиметрия) рабочим раствором является раствор сильной кислоты (обычно НСl или H2SO4).

При проведении кислотно-основных титрований для определения точки эквивалентности часто пользуются индикаторами. Однако точку эквивалентности можно определять также потенциометрически с помощью рН-метра или кондуктометрическими методами.

[1] Допустим теперь, что титрование осуществляется путем добавления основания к кислоте. Если построить график изменения раствора по мере возрастания объема добавляемого основания, то в зависимости от того, сильными или слабыми являются кислота и основание, будут получаться кривые четырех типов. Эти четыре типа кривых титрования показаны на **рис. 1.** Следует обратить внимание, что достижение точки эквивалентности характеризуется резким возрастанием Исключением в этом отношении является только титрование слабой кислоты слабым основанием.

Если для определения точки эквивалентности кислотно-основного титрования приходится пользоваться индикатором, то его следует подобрать так, чтобы диапазон pH, в котором происходит изменение окраски, приходился на вертикальную часть кривой титрования. Это обеспечивает резкое изменение окраски индикатора в момент достижения точки эквивалентности титрования.

**Титрование сильной кислоты сильным основанием.** **Например:**

$$H\_{2}SO\_{4}\left(водн.\right)+2NaOH=Na\_{2}SO\_{4}\left(водн.\right)+2H\_{2}O (ж.)$$

Вертикальная часть кривой этого титрования приходится на область изменений pH от 4 до 10. Следовательно, в точке эквивалентности титрования добавление к кислоте еще одной капли основания вызывает возрастание pH сразу на 6 единиц. Значит, для такого титрования можно воспользоваться индикаторами, имеющими диапазон изменения окраски между значениями pH 4 и 10. Примерами таких индикаторов являются краситель метиловый красный и фенолфталеин. Отметим, что если в качестве индикатора титрования сильной кислоты сильным основанием использовать метиловый оранжевый, то изменение окраски оказывается не столь резким.

**Титрование сильной кислоты слабым основанием. Например:**

$$HCl \left(водн.\right)+NH\_{4}OH \left(водн.\right)=NH\_{4}Cl \left(водн.\right)+ H\_{2}O (ж.)$$

Вертикальная часть кривой этого титрования приходится на область изменений pH от 4 до 8. Удобными индикаторами для него являются метиловый красный либо бромтимоловый синий, но не фенолфталеин, поскольку его диапазон изменения окраски приходится на пологую часть кривой титрования.

**Титрование слабой кислоты сильным основанием. Например:**

$$CH\_{3}COOH \left(водн.\right)+NaOH \left(водн.\right)=CH\_{3}COONa \left(водн.\right)+ H\_{2}O (ж.)$$

Вертикальная часть кривой этого титрования приходится на область значений pH от 6,5 до 11. Следовательно, удобными индикаторами для него оказываются феноловый красный либо фенолфталеин. Индикаторы с диапазоном изменения окраски, расположенным ниже pH 6, как у метилового оранжевого, не подходят для такого титрования, поскольку их диапазон изменения окраски приходится на пологую часть кривой титрования и, следовательно, не позволяет точно обнаружить точку эквивалентности.

**Титрование слабой кислоты слабым основанием. Например:**

$$CH\_{3}COOH \left(водн.\right)+NH\_{4}OH \left(водн.\right)=CH\_{3}COONH\_{4} \left(водн.\right)+ H\_{2}O (ж.)$$

Титрование этого типа характеризуется отсутствием резкого изменения pH в момент достижения точки эквивалентности. Изменения pH происходят плавно во всей области принимаемых значений. Поэтому для титрований такого типа невозможно подобрать индикатор.



**Рис. 1. Кривые титрований 25 мл кислоты с концентрацией 0,1 М основанием с концентрацией 0,1 М:
а - титрование сильной кислоты сильным основанием;
б - титрование сильной кислоты слабым основанием;
в - титрование слабой кислоты сильным основанием;
г - титрование слабой кислоты слабым основанием.
I-фенолфталеин, II-метилоранж.**

# **Окислительно - восстановительное титрование**

[2] Метод окислительно-восстановительного титрования (ОВ) основан на химической реакции между определяемым компонентом и стандартным раствором окислителя или восстановителя (титранта). Количественное содержание анализируемого вещества устанавливается с помощью измерения точных объемов растворов с известными концентрациями, взаимодействующих друг с другом. Возможность и степень прохождения реакции характеризуется окислительно-восстановительным потенциалом.

Для проведения ОВ титрования необходимо выполнение определенных требований:

* титрант должен реагировать только с анализируемым компонентом, нацело и быстро;
* простота и воспроизводимость обнаружения конечной точки титрования (КТТ).

Классификация методов окислительно-восстановительного титрования проводится по названиям используемых титрантов.

* **Перманганатометрия.**

Основа метода – процесс окисления перманганатом калия (KMnO4), образующего ярко окрашенные растворы, являющиеся индикатором титрования. Находит применение для анализа неорганических и органических веществ.

* **Дихроматометрия.**

Основа метода – процесс окисления дихроматом калия (K₂Cr₂O₇), реагирующего с соединениями органической природы менее интенсивно, чем KMnO4, поэтому в основном не используется для их анализа. Для нахождения КТТ необходимы дополнительные индикаторы (дифениламин или др). Применяется для определения неорганических и ряда органических веществ, химического потребления кислорода (ХПК) в воде.

* **Йодометрия.**

Основа метода – процесс окисления йодом (I2) или восстановления йодид-ионами. Недостатки - низкая растворимость I2 в воде.

* **Броматометрия.**

Основа метода – процесс окисления броматом калия (KBrO3). Преимущества - возможность определения ненасыщенных, ароматических и гетероциклических соединений, устойчивость растворов KBrO3. Недостатки – побочные продукты, некоторые реакции проходят нестрого в стехиометрических соотношениях.

* **Цериметрия.**

Основа метода – процесс окисления сульфатом церия (IV). Преимущества - устойчивость реагентов, отсутствие побочных продуктов, возможность применения в присутствии соляной кислоты.

# **Осадительное титрование**

[3] Осадительное титрование представляет собой количественный титриметрический метод анализа исследуемой пробы. Сущность метода сводится к взаимодействию между анализируемыми ионами и титрантом с образованием малорастворимых соединений, выпадающих в виде осадка. Осадительное титрование позволяет определять содержание анионов, которые можно осадить катионами металлов, и наоборот, содержание катионов металлов, которые титруют анионами, дающими нерастворимые соли. Представленный метод также называют седиметрическим титрованием или седиметрией.

Для достижения высокой точности результатов, получаемых данным методом, необходимо соблюдение ряда условий. Требования к осадительному титрованию относятся непосредственно к реакции, к образующемуся осадку и к конечной точке титрования.

Требования к реакции:

* исходные реагенты должны быть полностью растворимы в водной среде, образуя прозрачные растворы;
* взаимодействие между титрантом и аналитом должно приводить к образованию осадка;
* реакция должна протекать практически количественно;
* процесс должен происходить быстро и при комнатной температуре;
* в ходе реакции не должно образовываться побочных продуктов.

Требования к образующемуся осадку:

* низкая растворимость, менее 10-4 моль/л (ПР <10-8);
* строгий стехиометрический состав;
* не должно происходить образования пересыщенных растворов.

Требования к конечной точке титрования:

* должна однозначно фиксироваться в присутствии индикаторов или с помощью физико-химических методов.

Методы осадительного титрования могут быть классифицированы:

* по типам анализируемых соединений;
* по способу титрования;
* по применяемым титрантам;
* по способу фиксации окончания анализа.

**Классификация методов по типам анализируемых соединений**

С помощью осадительного титрования можно определить количественное содержание следующих катионов и анионов: Ag+, Ba2+, Hg2+, Pb2+, Zn2+, Cl-, CN-, SCN-,SO42-, PO43-.

Этот вид классификации показывает, какие вещества определяют методом осадительного титрования. Наиболее востребованными исследованиями в различных промышленных отраслях являются анализы по определению содержания хлоридов, сульфидов и серебра.

**Классификация методов по способу титрования:**

* прямое;
* обратное.

При выполнении осадительного титрования можно использовать методы как прямого, так и обратного титрования. При прямом титровании титруют анализируемый раствор, и расчеты выполняют в соответствии с затраченным объемом титранта. В случае обратного титрования к исследуемому раствору добавляют точно известный избыток вещества, которое образует с определяемым компонентом нерастворимый осадок, а затем титруют полученную смесь и устанавливают количество непрореагировавшего вещества.

**Классификация методов по применяемым титрантам**

В зависимости от используемых титрантов выделяют следующие методы осадительного титрования:

* меркурометрия (Титрант (Т) = Нитрат Ртути (I) Hg2(NO3)2);
* тиоцианометрия (Т = Аммония\Калия тиоционат NH4SCN / KSCN);
* сульфатометрия (Т = Серная кислота H2SO4) для катионов Бария Ba2+;
* бариометрия (Т = Бария хлорид BaCl2) для сульфат-ионов SO42-;
* аргентометрия (Т = Серебра нитрат AgNO3) для определения галоген-ионов;
* нитритометрия (Т = Нитрит натрия NaNO2)

**Способы фиксации конечной точки титрования:**

* без индикатора (метод просветления и метод равнопомутнения);
* с металлохромными индикаторами (образуют с титрантом окрашенные комплексы);
* с адсорбционными индикаторами (органические вещества, которые адсорбируются осадком в точке эквивалентности и окрашивают его);
* физико-химическое определение (потенциометрия).

# **Комплексонометрическое титрование**

[4] Комплексонометрическое титрование – метод титриметрического анализа, основанный на реакции комплексообразования катионов металлов с комплексонами – аминополикарбоновыми кислотами и их солями.

В настоящее время среди известных комплексонов наибольшее применение для комплексонометрического титрования получила динатриевая соль этилендиаминтетрауксусной кислоты, известная под названиями: натрия эдетат, трилон Б, комплексон III, хелатон III и др.

Натрия эдетат образует с катионами различных металлов в стехиометрическом отношении (1:1) устойчивые и хорошо растворимые в воде комплексонаты, что позволяет использовать его для количественного определения алюминия, висмута, кальция, магния, свинца, цинка и других ионов металлов в лекарственных препаратах.

Индикаторы, применяемые для визуального определения конечной точки титрования, называются металлоиндикаторами. В химическом отношении они, как правило, являются органическими кислотами и обладают способностью изменять окраску при образовании комплексных соединений с катионами металлов. Взаимодействие металлоиндикаторов с катионами определяемых металлов должно быть обратимым и константа устойчивости металлоиндикаторного комплекса должна быть на 104 меньше константы устойчивости комплекса катиона металла с титрантом.

Прямое титрование раствором натрия эдетата проводят следующим образом: к раствору анализируемого катиона прибавляют буферный раствор, имеющий необходимое значение рН, и указанное количество металлоиндикатора. В точке эквивалентности окраска раствора изменяется от окраски комплекса катиона с металлоиндикатором до окраски свободного металлоиндикатора.

При обратном титровании избыток натрия эдетата оттитровывают при определенном значении рН в присутствии соответствующего металлоиндикатора растворами солей магния, свинца, цинка и др. до перехода окраски свободного индикатора до окраски комплекса металлоиндикатора с катионом титранта.

# **Практическое применение титриметрических методов анализа**

[5] Авторы статьи считают, что одним из перспективных источников кальция и магния являются представители семейства гречишные (Polygonaceae), в частности род Персикария (Persicaria), которые известны в качестве источников соединений фенольной природы (флавоноидов, гидроксикоричных кислот и др.), витаминов (филлохинон, аскорбиновой кислоты). Согласно данным ранее проведенных исследований, трава горца почечуйного (Persicaria maculosa Gray.) содержит 2.10% и 0.97% кальция и магния соответственно. Высокое содержание данных элементов может быть объяснимо тем, что многие виды семейства гречишные характеризуются наличием крупных друз оксалата кальция и насыщенной ярко-зеленой окраской, что может свидетельствовать о достаточном содержании магния в составе хлорофиллов.

В связи с дороговизной наиболее распространенных методам анализа элементного состава растительного сырья (атомно-абсорбционная спектроскопия, хромато-масс-спектрометрия) авторами статьи было решено разработать методику количественного комплексонометрического определения кальция и магния в растительном сырье после процедуры озоления и ее валидация.

**Количественное определение содержания кальция.** Аликвоту анализируемого раствора (10 мл) помещали в колбу для титрования конической формы объемом 100 мл, добавляли 0.1 мл 30% раствора едкого натра и аммиачный буферный раствор до рН 12 (по универсальной индикаторной бумаге) до момента выпадения солей магния в осадок, который затем отфильтровывали. В фильтрате устанавливали содержание кальция, титруя 0.025 М раствором трилона Б в присутствии нескольких крупинок индикатора хромового темно-синего до перехода окраски от розовато-сиреневой до сине-фиолетовой. Полноту осаждения ионов магния контролировали по специфичному для магния индикатору - пирокатехиновому фиолетовому. При добавлении данного индикатора в фильтрат и создания необходимого значения рН раствора возникало вишневое окрашивание, характерное для свободного индикатора, что свидетельствовало об отсутствии ионов магния в фильтрате или их содержания менее 10-6-10-7 моль/л (предел обнаружения ионов магния в растворе в присутствии данного индикатора). Также при дальнейшем подщелачивании фильтрата кристаллическим гидроксидом натрия до рН=13 не наблюдалось дальнейшего выпадения студенистого осадка гидроксида магния.

**Количественное определение содержания магния.** Аликвоту анализируемого раствора (10 мл) помещали в колбу для титрования конической формы объемом 100 мл, добавляли 0.1 мл 30% раствора едкого натра до рН 9-10, 0.1 мл аммиачного буферного раствора, и титровали 0.025 М раствором трилона Б в присутствии индикатора пирокатехинового фиолетового до изменения окраски от сине-зеленой в темно-вишневую.

Содержание кальция / магния в ЛРС (Х) в % рассчитывали по формуле:

X = $\frac{V\*K\*T\*V\_{k}\*100\*100}{a\* V\_{a}\*(100-w)}\* \frac{m}{100}$

где V - объем 0.025 М раствора трилона Б, пошедшего на титрование, мл; К - поправочный коэффициент к концентрации титранта; Т - титр по определяемому веществу, г/мл; Vk - объем мерной колбы, взятой для разведения, мл; а - масса золы, г; Va - объем аликвоты, взятой на анализ, мл; m - содержание золы общей в образце ЛРС, %; w - потеря в массе при высушивании ЛРС.

В результате исследования установлено, что содержание кальция в растении варьирует от 0.12% до 0.58% в зависимости от года заготовки, а количество магния за исследуемый период было стабильно и составляло около 0.02%.

Проведенные исследования показали валидность разработанной методики по показателям: подлинность, прецизионность (сходимость, воспроизводимость), специфичность, линейность.

[6] Арбутин — основное действующее вещество многих лекарственных растительных препаратов (ЛРП), обладающих диуретическим, антимикробным, бактерицидным и антиоксидантным действием. Его мочегонное действие обусловлено повышением гломерулярной фильтрации и усилением почечного кровотока, сопровождается повышением экскреции калия и креатинина, но не связано с увеличением экскреции натрия. Арбутин проявляет антибактериальные и бактерицидные свойства благодаря его агликону — гидрохинону, образующемуся в желудочно-кишечном тракте в результате ферментативного гидролиза. Антиоксидантное действие арбутина обусловлено, по всей вероятности, активацией факторов неферментной антиоксидантной защиты. Также арбутинсодержащие растительные экстракты применяются в составе ЛРП для лечения гиперпигментации кожи, поскольку арбутин ингибирует тирозиназу — фермент, катализирующий реакцию синтеза меланина из L-тирозина.

Подходы к стандартизации арбутинсодержащих препаратов по основным действующим веществам (показатель «Количественное определение») различаются. Основной проблемой стандартизации таких ЛРП является необходимость работы с многокомпонентными извлечениями из растительного сырья, как правило, без предварительного разделения экстрагируемых из сборов веществ на отдельные составляющие, что затрудняет установление единой нормы содержания действующих веществ. Как следствие, постоянно разрабатываются новые аналитические методики качественного и количественного анализа каждого отдельного ЛРП. Ввиду расширяющегося перечня применяемых аналитических методик встает вопрос об их сравнении.

Авторы в качестве сравнения использовали несколько методик количественного определения содержания арбутина в лекарственных сборах. (Спектрофотометрия в УФ - области, Спектрофотометрия в видимой области, ВЭЖХ, и йодометрическое титрование)

Йодометрическое титрование — методика количественного определения арбутина, включенная в Государственную фармакопею СССР XI изд.2. Пробоподготовка включает следующие этапы: экстракция водой при нагревании, осаждение сопутствующих соединений свинца(П) ацетатом основным, кислотный гидролиз, добавление цинковой пыли для восстановления хинонов, нейтрализация гидрокарбонатом натрия с контролем рН по лакмусовой бумаге. Количественное содержание арбутина определяют титрованием раствором йода, в качестве индикатора используется крахмал.

Йодометрическая методика определения арбутина является наиболее трудоемкой из предложенных — ее проведение может занимать до 6 ч, что может приводить к снижению воспроизводимости и точности. Также общим недостатком титриметрических методик, основанных на визуальной детекции конечной точки титрования по изменению окраски индикатора, является субъективность установления точки эквивалентности.

Согласно данным литературы, осаждение сопутствующих полифенольных соединений раствором ацетата свинца основного, применяющееся в йодометрической методике, может приводить к потере до 1,5% арбутина, а очистка извлечения на колонке с оксидом алюминия, характерная для методики № 2 (УФ-спектрофотометрия), — до 15% арбутина . Несмотря на возможную потерю арбутина во время пробоподготовки, результаты, полученные с помощью йодометрического титрования, не отличались в значительной степени от полученных с помощью большинства других методик определения арбутина.

Выводы данной работы:

1. Проведена сравнительная оценка пяти методик количественного определения арбутина, включенных в утвержденные фармакопейные статьи и нормативные документы на арбутинсодержащие препараты.

2. По результатам испытаний установлено, что методики не могут использоваться как взаимозаменяемые, нормы содержания арбутина, определенного по конкретной методике, должны быть установлены в условиях каждой конкретной методики.

3. Йодометрическая методика является наиболее трудоемкой и времязатратной, определение конечной точки титрования является субъективным.

4. Спектрофотометрические методики позволяют проводить испытания без использования стандартного образца арбутина и могут давать завышенные результаты по сравнению с методиками ВЭЖХ и титриметрии.

5. Методики ВЭЖХ являются более селективными, однако требуют использования стандартных образцов.

6. Для целей контроля качества ЛРП могут быть предложены методики ВЭЖХ и спектрофотометрии в видимой области; рекомендуется замена титриметрической методики альтернативной.

[7] Успокоительный сбор №2 представляет собой сложную лекарственную форму (ЛФ), в состав которой входят 5 лекарственных растений. Совершенно очевидно, что терапевтический эффект сбора обеспечивается синергизмом биологически активных веществ (БАВ). В литературных источниках можно заметить некую закономерность, которая показывает, что во многих случаях применение БАВ в чистом виде не дает того эффекта, который возможно получить при использовании суммарной вытяжки из всего растения. Так, одной из групп веществ, которые принимают участие в терапевтическом действии, на наш взгляд, могут являться дубильные вещества (ДВ). Следовательно, можно предложить способ стандартизации успокоительного сбора №2 по ДВ, наряду с основными действующими веществами - эфирными маслами. В Государственной Фармакопее XIII издания (ГФ XIII изд.) предложено два метода определения ДВ в составе лекарственного растительного сырья (ЛРС) - перманганатометрия и спектрофотометрия. В литературе имеется много сведений об определении ДВ в ЛРС методом перманганатометрии. Однако данный метод характеризуется таким серьёзным недостатком, как получение завышенных результатов. Этот недостаток объясняется активным окисляющим действием титранта - раствора калия перманганата. Поэтому в настоящее время широко внедряется в практику наиболее точный и эффективный спектрофотометрический метод определения, основанный на измерении оптической плотности окрашенных продуктов взаимодействия ДВ с железо-тартратным реактивом (ЖТР). Важно также отметить, что на данный момент отсутствует нормативная документация, которая регламентировала бы содержание БАВ в составе успокоительного сбора №2. Именно поэтому, актуальным является рассмотрение двух основных методов определения ДВ и выбор наиболее оптимального для стандартизации успокоительного сбора №2.

В результате ранее проведенного исследования по изучению химического состава успокоительного сбора №2 установлено, что в составе сбора присутствуют ДВ, это подтверждают следующие качественные реакции: при взаимодействии с 1% раствором желатина появляется муть, исчезающая от избытка реактива; с раствором железоаммониевых квасцов (ЖАК) - черно-синее окрашивание и осадок; при добавлении смеси хлористоводородной кислоты и 40% раствора формальдегида после кипячения образуется осадок, который сначала фильтруют, при последующем добавлении к фильтрату раствора ЖАК и нескольких кристаллов свинца ацетата появляется фиолетовое окрашивание.

Далее авторы устанавливали количественное содержание суммы дубильных веществ в пересчете на галловую кислоту. Расчет содержания дубильных веществ, при использовании перманганатометрии производили по следующей формуле:

$$X= \frac{\left(V- V\_{1}\right)\*0.004157\*250\*100\*100}{a\*25\*(100-W)}$$

где V - объем калия перманганата раствора 0,02 М, израсходованного на титрование водного извлечения, мл;

V1 - объем калия перманганата раствора 0,02 М, израсходованного на титрование в контрольном опыте, мл;

0,004157 - количество дубильных веществ, соответствующее 1 мл калия перманганата раствора 0,02 М (в пересчете на танин), г;

а - навеска сырья или лекарственного растительного препарата, г;

W - влажность лекарственного растительного сырья или лекарственного растительного препарата, %;

250 - общий объем водного извлечения, мл;

25 - объем водного извлечения, взятого для титрования, мл.

Результаты перманганатометрического и спектрофотометрического определения всегда имеют различие в 2 и более порядка. Это может быть связано в первую очередь с высокой способностью калия перманганата окислять многие природные соединения, а также неточностью перехода окраски раствора при титровании и, следовательно, трудностью фиксации конечной точки титрования, зависимостью результатов от скорости перемешивания титруемого раствора и освещения и других субъективных факторов со стороны исследователя.

[8] Лекарственные растения, содержащие органические кислоты, обладают противовоспалительным, противомикробным и противоязвенным действием и применяются для лечения и профилактики желудочно-кишечных заболеваний. В народной медицине при нарушении пищеварения, язве желудка и двенадцатиперстной кишки издавна рекомендуют употреблять плоды крыжовника. Это обусловлено содержанием в них большого количества клетчатки и органических кислот, общее количество которых достигает 1,9%. Потенциальным источником новых лечебно-профилактических препаратов могут стать листья этого растения, которые являются более дешевым, более доступным и легко транспортируемым растительным сырьём с большим сроком хранения. Доказательство наличия в них органических кислот в большем количестве, чем в плодах делает целесообразным их использование в фармации. В связи с этим актуальным представляется изучение содержания этой группы биологически активных веществ в листьях крыжовника отклоненного.

Для количественного определения авторы использовался метод прямого титрования раствором натрия гидроксида (0,01 моль/л), который проводили до нейтральной реакции, устанавливаемой с помощью индикатора - 1% спиртового раствора фенолфталеина. Содержание суммы органических кислот в пересчёте на яблочную кислоту в абсолютно сухом сырье в процентах (Х) вычисляли по формуле:

$$X= \frac{V\*0.0067\*250\*100\*100}{m\*10\*(100-W)}$$

Где

V - объём раствора натрия гидроксида (0,01 моль/л), потраченного на титрование, мл;

0,0067 - количество яблочной кислоты, которое соответствует 1 мл раствора натрия гидроксида (0,01 моль/л), г;

m - масса растительного сырья, г;

W - влажность лекарственного сырья или потеря в массе при высушивании растительного сырья, %.

Заключением работы являлось следующее заявление: и водное, и спиртовое извлечения из листьев крыжовника отклоненного (Grossularia reclinata (L.) Mill.) содержат свободные органические кислоты, при этом отмечается достоверное превалирование их содержания в водном извлечении. Суммарное количество органических кислот в водном извлечении из листьев крыжовника отклоненного составляет в среднем 3,37±0,197%, что позволяет рассматривать это растительное сырьё как потенциальный источник органических кислот. Полученные результаты доказывают целесообразность применения листьев крыжовника отклоненного (Grossularia reclinata (L.) Mill.) в фармации для создания новых препаратов для лечения и профилактики желудочно-кишечных заболеваний.

[9] Флора Узбекистана может служить важнейшим источником сырья для получения новых высокоэффективных лекарственных препаратов. Однако на данный момент изученность этого богатого арсенала лекарственных растений является далеко не полной. Сырье зизифуса, или унаби (Ziziphus jujuba Mill., семейство Rhamnaceae), в народной медицине издавна использовалось в качестве гипотензивного средства. В Узбекском научно-исследовательском институте химии и фармацевтики им. А. Султанова (УзКФИТИ) на основе плодов этого растения разработана технология получения сухого экстракта, который получил название «Унабин». Цель исследования - разработка методов контроля качества и стандартизации сухого экстракта плодов унаби.

Для определения содержания дубильных веществ в препарате авторы использовали метод перманганатометрии по следующей схеме:

Навеску препарата массой 0,6 г помещали в мерную колбу вместимостью 250 мл, добавляли 100 мл воды, растворяли, доводили до метки водой, перемешивали. 25 мл полученного раствора переносили в коническую колбу вместимостью 1 л, добавляли 750 мл воды, 25 мл раствора индигосульфокислоты и титровали при перемешивании 0.02 моль/л раствором перманганата калия до золотисто-желтого окрашивания. Параллельно проводили контрольный опыт с использованием раствора, не содержащего препарат. 1 мл 0.02 моль/л раствора перманганата калия соответствует 0.004157 г дубильных веществ в пересчете на танин.

Содержание дубильных веществ (Х), в % пересчете на абсолютное сухое сырье вычисляли по формуле:

$$X= \frac{\left(V- V\_{1}\right)\*0.004157\*250\*100\*100}{m\*25\*(100-w)}$$

где

V - объем раствора перманганата калия (0.02 моль/л), израсходованного на титрование испытуемого раствора, мл;

V1 - объем раствора перманганата калия (0.02 моль/л), израсходованного на титрование в контрольном опыте, мл;

m - масса сырья, г;

W - потеря в массе при высушивании сырья, %.

В результате проведенных исследований установлены нормы, регламентирующие подлинность и качество сухого экстракта. Предложены методы контроля качества и стандартизации сухого экстракта плодов унаби. Дано его описание и выявлены качественные реакции, доказывающие подлинность. Установлены нормы числовых показателей сухого экстракта, регламентирующие его качество.

[10] Надземная часть растения Capparis spinosa (Каперсы колючие) содержит сумму алкалоидов не менее 2%, которая состоит из стахидрина, холина и несколько алкалоидов неизвестной структуры. Стахидрин является основным алкалоидом данного вида растения, содержание которого составляет около 60-70%. Для выполнения анализов выбран метод неводного титрования. В результате определено содержание стахидрина в сырье, водно-спиртовом экстракте, шроте, адсорбенте, хлороформ-спиртовой извлечении, техническом продукте, маточных растворах и во всех отходах технологического цикла.

**Методика определения алкалоида стахидрина.** Измельченная надземная часть растения C.spinosa, размерами частиц 2-5 мм взвешивают в количестве 20 г (точная навеска), навеску намачивают 20 мл 5%-ным раствором карбоната натрия, оставляют на 1 час. Затем пробу загружают в аппарат Сокслета, экстрагируют хлороформом в течении 5 часов. Полученный хлороформный экстракт упаривают до 25 мл. Алкалоиды из сгущенного экстракта извлекают 20, 15, 10 мл 5%-ным раствором серной кислоты до отрицательной реакции с кремневольфрамовой кислотой на алкалоиды. Сернокислые извлечения объединяют, подщелачивают 20%-ным раствором карбоната натрия и алкалоиды извлекают хлороформом до отрицательной реакции с кремневольфрамовой кислотой на алкалоиды. Хлороформные извлечения объединяют, обезвоживают с помощью безводного сернокислого натрия, отфильтровывают, упаривают досуха. Получают сухую сумму алкалоидов. Последнюю растворяют в 10 мл кислотой уксусной ледяной и добавляют 5 мл раствора ацетата оксида ртути. Раствор титруют 0,1 моль/литр раствором хлорной кислоты с использованием фиолетового кристаллического индикатора до перехода в синий цвет от фиолетового.

Раствор хлорной кислоты в объеме 1 мл равен 0,01431 г алкалоиду стахидрину. Содержание алкалоида стахидрина должен составлять не менее 0,5% от массы сырья.

По результатам исследования выявлено, что полученные образцы субстанции стахидрина по физико-химическим показателям и биоэквивалентности не отличается от субстанций, полученных другими известными методами. В настоящее время ведутся работы по улучшению технологических характеристик с целью устранения основных потерь алкалоида стахидрина, а также по отдельному извлечению экстрактивных веществ из бутонов, цветов и плодов.

# **Заключение**

Титриметрические (объемные) методы основаны на химических свойствах БАВ:

1. На их способности легко окисляться:

— перманганатом калия (дубильные вещества)

— раствором йода (простые фенольные соединения — арбутин),

— 2, 6-дихлорфенолиндофеолятом натрия (аскорбиновая кислота).

2. На основных свойствах основаны титриметрические методы определения алкалоидов. Алкалоиды ведут себя как основания и могут быть определены путем:

— прямого титрования (сырье анабазиса, софоры толстоплодной, чилибухи);

— обратного титрования (листья белены, дурмана, красавки; трава термопсиса, корневища с корнями чемерицы) растворами кислот.

Слабые основания определяют методом кислотно-основного титрования в неводных средах, где титрантом служит хлорная кислота.

Точку эквивалентности устанавливают по индикатору или потенциометрически (ГФ XIV — трава чистотела — метод неводного потенциометрического титрования).

Титриметрические методы экономичны, быстры в исполнении, но недостаточно точны и дают завышенные результаты. С их помощью можно определить только сумму биологически активных веществ.

Титриметрический метод анализа – один из самых распространенных и точных методов. Анализ выполняется быстро, его можно автоматизировать, а также использовать для определения достаточно малых содержаний аналита, применяя чувствительные инструментальные методы индикации точки завершения титриметрической реакции, например, посредством измерения рН.

Титриметрический метод анализа зарекомендовал себя как один из необходимых методов количественного анализа БАВ, содержащихся в ЛРС, но в связи с тем, что большинство титриметрических методов неспецифичны, то они могут выдавать результаты, отличающиеся от реальных. В таких случаях лучше или выделить конкретное БАВ из ЛРС, или использовать титриметрический метод анализа в комбинации с другим физико-химическим методом.

# **Список литературы**

[1] Фримантл М. Химия в действии. В 2-х ч. Ч. 1: Пер. с англ. — М.: Мир, 1998 - 528 с.

[2] Окислительно-восстановительное титрование [Раздел сайта] // КОМПАНИЯ "АВРОРА" [Сайт] - Режим доступа: <https://electrochemistry.ru/methods/titrimetricheskiy-analiz/okislitelno-vosstanovitelnoe-titrovanie/> , свободный. – Дата обращения: 25.12.2021.

[3] Осадительное титрование [Раздел сайта] // КОМПАНИЯ "АВРОРА" [Сайт] - Режим доступа: <https://electrochemistry.ru/methods/titrimetricheskiy-analiz/osaditelnoe-titrovanie/> , свободный. – Дата обращения: 25.12.2021.

[4] ОФС.1.2.3.0015.15 Комплексонометрическое титрование

[5] Чистякова А. С., Гудкова А. А., Тринеева О. В., Сорокина А. А., Васильева С. А. / РАЗРАБОТКА И ВАЛИДАЦИЯ КОМПЛЕКСОНОМЕТРИЧЕСКОЙ МЕТОДИКИ ОПРЕДЕЛЕНИЯ КАЛЬЦИЯ И МАГНИЯ В ЛЕКАРСТВЕННОМ РАСТИТЕЛЬНОМ СЫРЬЕ (НА ПРИМЕРЕ ТРАВЫ PERSICARIA MACULOSA GRAY) // Химия растительного сырья. 2020. №3.

[6] Антонова Н. П., Прохватилова С. С., Шефер Е. П., Калинин А. М., Моргунов И. М., Голомазова Т. А., Легонькова У. С. / КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ АРБУТИНА В ЛЕКАРСТВЕННЫХ РАСТИТЕЛЬНЫХ ПРЕПАРАТАХ // Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения. 2021. №2.

[7] Ивкина О.А., Коган Е.Г., Стрелычева К.А., Кисилёва А.Н. / Количественное определение дубильных веществ в успокоительном сборе №2 // Смоленский медицинский альманах. 2016. №1.

[8] Санькова М.В., Нестерова О.В. / Фитохимическое определение суммы органических кислот в листьях крыжовника отклоненного // Здоровье и образование в XXI веке. 2020. №3.

[9] Преснякова В. С., Фарманова Н. Т., Турдиева З. В. / Стандартизация сухого экстракта плодов унаби (Ziziphus jujuba Mill. ) // Химия растительного сырья. 2020. №1.

[10] Ботиров Р. А., Муталова Д. К., Валиев Н. В. У., Жураев О. Т., Садиков А. З., Сагдуллаев Ш. Ш., Турсунова Ш. З. / ПОСТАДИЙНЫЙ КОНТРОЛЬ ПРОИЗВОДСТВА СУБСТАНЦИИ СТАХИДРИНА ИЗ РАСТЕНИЙ CAPPARIS SPINOSA L // Universum: химия и биология. 2020. №11-1 (77).